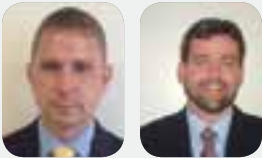


LE RÔLE DE L'AUTORITÉ POUR LA RECHERCHE-DÉVELOPPEMENT AVANCÉE DANS LE DOMAINE BIOMÉDICAL (BARDA, ÉTATS-UNIS) DANS LA PROMOTION DE L'INNOVATION POUR LE DÉVELOPPEMENT DE PRODUITS ANTIBACTÉRIENS

DR CHRISTOPHER HOUCHENS, CHEF DE BRANCHE, PROGRAMME ANTIBACTÉRIENS ET **DR JOE LARSEN**, DIRECTEUR ADJOINT, DIVISION DES CONTRE-MESURES MÉDICALES À CARACTÈRE CHIMIQUE, BIOLOGIQUE, RADIOLOGIQUE ET NUCLÉAIRE (CBRN). BIOMEDICAL ADVANCED RESEARCH AND DEVELOPMENT AUTHORITY (BARDA), DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, WASHINGTON DC, ÉTATS-UNIS



L'Autorité pour la Recherche-Développement avancée dans le Domaine Biomédical (Biomedical Advanced Research and Development Authority – BARDA) a lancé, en 2010, un programme pour la lutte contre les infections bactériennes résistantes aux antimicrobiens. Depuis lors BARDA a établi plusieurs partenariats public-privés visant à développer de nouveaux médicaments antibactériens et diverses plateformes de diagnostic.

L'Autorité pour la Recherche-Développement avancée dans le Domaine Biomédical, BARDA, du Department of Health and Human Services des États-Unis a pour responsabilité la préparation et la réponse à l'urgence en santé publique de masse. BARDA a une mission organisationnelle en vue de traiter les menaces chimiques, biologiques, radiologiques et nucléaires (CBRN), de la grippe pandémique et des maladies infectieuses émergentes. BARDA soutient les partenariats public-privé avec l'industrie afin de développer des contre-mesures médicales (vaccins, produits thérapeutiques, diagnostics) dans le but de répondre à l'urgence.

BARDA a pour but d'intervenir là où le marché est défaillant, ainsi que de relever les défis en matière de préparation et d'intervention d'urgence en santé publique. Par exemple le manque de préparation des États-Unis pour répondre efficacement à la menace en santé publique résultant des attaques à l'anthrax de 2001. À l'époque, très peu

d'entreprises développaient des contre-mesures médicales face aux pathogènes du bioterrorisme. Pour remédier aux défaillances du marché qui empêchent le développement de telles contre-mesures et démontrer l'engagement à long terme du gouvernement dans le secteur de la bio-défense, le Congrès a adopté le Project Bioshield Act, qui débloque un budget de 5,6 milliards US\$ pour l'approvisionnement en contre-mesures médicales (1).

Par la suite, en 2006, pour combler ce qu'on a appelé « la traversée du désert » des phases avancées de développement, le Congrès des États-Unis a adopté la Loi sur la Préparation à Tous Risques de Pandémie (Pandemic All Hazards Preparedness Act, PAHPA), à l'origine de la création de BARDA, permettant ainsi à BARDA de financer et fournir d'autres soutiens dans le domaine de la R-D de pointe afin de réduire les risques liés aux programmes de développement de contre-mesures médicales en amont de celle engagée dans le cadre du Project Bioshield (2). Ensemble, ces lois ont

créé un écosystème d'incitations financières suffisamment importantes pour mobiliser l'industrie pharmaceutique et biotechnologique à poursuivre la R-D en matière de contre-mesures médicales, tout en surmontant les défis du marché rencontrés précédemment. Depuis 2006, BARDA a soutenu la R-D de vingt-cinq produits qui ont été autorisés et/ou approuvés par la FDA dans le cadre d'une utilisation contre les agents pathogènes du bioterrorisme et la grippe pandémique, dont quinze d'entre eux ont été entreposés dans le Stock Stratégique des États-Unis (United States Strategic Stockpile) pour utilisation en cas d'urgence déclarée.

Les médicaments antibactériens, les vaccins et les diagnostics jouent un rôle essentiel dans la protection de la santé publique. BARDA a ainsi identifié les défis commerciaux et techniques associés au développement de médicaments antibactériens et déterminé qu'un ensemble d'incitations financières similaires à celles utilisées pour corriger le marché en faveur de contre-mesures médicales dans le domaine de la bio-défense pourrait également être appliqué au développement de médicaments antibactériens. En conséquence, BARDA a formé de multiples partenariats public-privé qui fournissent un financement non-dilutif et un soutien consultatif technique aux entreprises développant de nouveaux médicaments antibactériens et des diagnostics. La pierre angulaire de ces partenariats est leur flexibilité et leur nouveauté.

À ce jour, les investissements de BARDA ont soutenu six antibactériens candidats qui ont progressé vers le développement clinique de phase III. Plusieurs demandes de nouveaux médicaments, dans le cadre des programmes soutenus par BARDA, devraient être soumises à la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis au cours des trois prochaines années. Ces résultats fourniront des mesures tangibles de succès en générant de nouvelles options dans le traitement des infections bactériennes résistantes aux médicaments. Une description des programmes de BARDA et de leurs moyens d'encourager le développement de produits antibactériens est fournie en figure 1.

Investissements actuels

Le programme de lutte contre les antimicrobiens à large spectre de BARDA a été établi en 2010 dans le but d'établir des partenariats public-privé novateurs avec des sociétés engagées dans le développement de traitements antimicrobiens pour revitaliser la filière antimicrobienne. Actuellement, BARDA est partenaire de neuf sociétés soutenant le développement de douze candidats antibactériens. Ces médicaments candidats ciblent huit agents pathogènes bactériens identifiés par les CDC en 2013 comme représentant des menaces urgentes ou sérieuses pour la santé publique, y compris les bactéries dites « cauchemardesques » hébergeant le gène *mcr-1* qui confère

une résistance contre la colistine « dernière ligne de défense » antibiotique. BARDA travaille en partenariat avec de petites sociétés biotechnologiques, telles Achaogen, Cempra et CUBRC/Tetraphae, des développeurs de médicaments de taille moyenne, notamment Basilea et The Medicines Company, et de grandes sociétés pharmaceutiques internationales comme Pfizer, GlaxoSmithKline et Hoffman-La Roche. De plus, nos partenaires industriels sont situés en et hors États-Unis. Les décisions de financement de BARDA en ce qui concerne les partenariats de développement d'antibiotiques sont déterminées par la qualité du support scientifique et l'alignement avec les priorités de santé publique telles que celles décrites par les CDC en 2013.

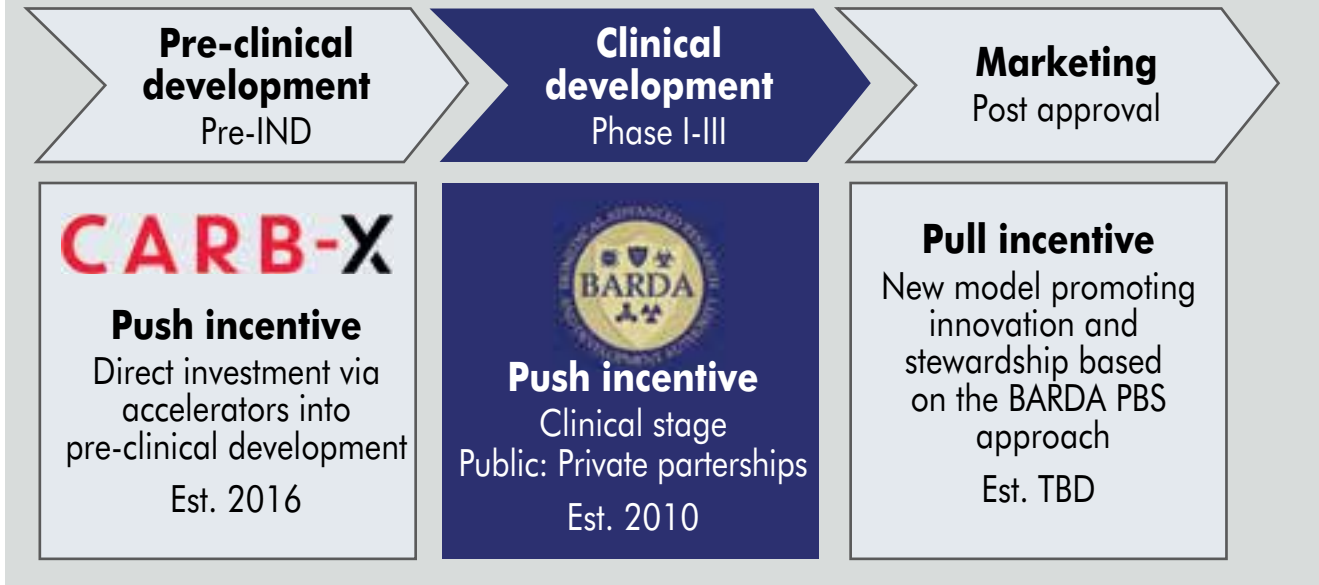
Le portfolio antibactérien de BARDA est un portfolio très récent de six programmes en développement de phase III, trois des six programmes ayant achevé leurs essais cliniques et deux ayant déposé des Accords de Non-Divulcation (NDA). BARDA dispose également d'un portfolio très divers de médicaments chimiquement innovants qui surmontent les mécanismes de résistance aux médicaments et possèdent des classes d'action uniques, notamment de nouveaux aminoglycosides et fluorocétolides, des tétracyclines entièrement synthétiques, des combinaisons d'inhibiteurs de bêta-lactamines et de bêta-lactamases, un inhibiteur de la topoisomérase bactérienne de premier ordre, et une nouvelle céphalosporine avec une activité à large spectre contre les pathogènes bactériens à Gram positif et à Gram négatif. De plus, chacun de nos programmes, tout en s'attaquant à au moins une menace pour la santé publique identifiée par les CDC, soutient également l'évaluation du médicament candidat contre un pathogène de bioterrorisme. Bien que le portfolio de BARDA soit diversifié à bien des égards, il est composé principalement d'antibiotiques traditionnels à petites molécules, et ce même si la mission de soutien du développement d'approches et de technologies non traditionnelles pour traiter de la RAM relève de la compétence de BARDA.

Mécanismes innovants de partenariat

Portfolio des Partenariats

De nombreuses sociétés pharmaceutiques ont cessé de développer de nouveaux antibiotiques en raison d'un retour sur investissement réduit, lié en partie à un taux élevé d'échecs et d'attrition au cours du développement, à une utilisation limitée et/ou restreinte pour les patients et à une éventuelle défaillance du médicament due à l'émergence de résistance. Les analyses ont montré que sur douze candidats entrant dans la phase I de développement clinique, un seul recevra l'approbation de la FDA. Pour de nombreuses sociétés pharmaceutiques (et leurs investisseurs), ceci est techniquement difficile et financièrement décourageant. Depuis 2013, BARDA utilise un

Figure 1: Le rôle actuel et potentiel de BARDA dans l'incitation au développement de produits antibactériens



outil contractuel innovant et flexible, appelé Other Transaction Authority (OTA), permettant établir des partenariats public-privé avec de grandes sociétés pharmaceutiques (GlaxoSmithKline en 2013, AstraZeneca en 2015 (accord passé d'AstraZeneca à Pfizer en 2017), The Medicines Company en 2016 et Hoffmann-La Roche en 2016) afin de réduire ces barrières et encourager la R-D d'antibiotiques. D'autres accords de transaction sont conçus pour inciter les entrepreneurs gouvernementaux non traditionnels à travailler en collaboration avec le gouvernement fédéral sans avoir pour autant à modifier leurs pratiques commerciales. L'utilisation de l'OTA permet également à BARDA d'entamer des collaborations internationales avec d'autres agences de financement dans le but de soutenir conjointement le développement de produits, comme BARDA l'a fait avec l'Initiative Européenne sur les Médicaments Innovants (European Union's Innovative Medicines Initiative) pour cofinancer le développement d'un des principaux candidats antibactériens d'AstraZeneca. Enfin, les OTA permettent au gouvernement de conclure des consortiums en acceptant les termes et conditions des accords de licence et de collaboration qu'une entreprise peut avoir avec ses partenaires, y compris les dispositions relatives aux droits des concédants de licence.

Fait important, les partenariats public-privé formés dans le cadre de l'OTA permettent à BARDA d'adopter une « approche en portfolio » (portfolio approach) dans le but de soutenir les efforts déployés par une entreprise afin de développer simultanément et en parallèle de multiples médicaments candidats. Ce type de financement est également plus conforme aux pratiques de l'industrie et réduit le risque technique en permettant la réaffectation des ressources entre les activités et entre les candidats médicaments si les risques

techniques ou commerciaux se matérialisent, augmentant ainsi la probabilité d'une commercialisation réussie d'un médicament. Grâce à nos quatre OTA actuelles, nous avons soutenu le développement de neuf candidats antibactériens différents au cours de leur développement clinique tout en offrant à nos partenaires industriels un soutien futur pour le développement de candidats prometteurs actuellement dans leur « pipeline » préclinique.

CARB-X

Actuellement, il existe un important déficit d'innovation dans le domaine du développement de médicaments antibactériens. Aucune nouvelle classe d'antibiotiques concernant le traitement des infections nosocomiales à Gram négatif, qui sont souvent plus létales et capables de s'adapter aux médicaments antibactériens (et de les surmonter), n'a été découverte depuis plus de 45 ans (10). De 2007 à 2012, le nombre total de brevets mondiaux déposés pour de nouveaux antibiotiques a diminué de 34,8 % (3). Aucun des antibiotiques actuellement dans les « pipelines » ne fonctionne à partir de nouveaux mécanismes d'action. Par conséquent, la filière actuelle de nouveaux antibiotiques faisant face à la RAM n'est que peu robuste et, en se basant sur les taux historiques d'attrition, il semble évident que celle-ci ne pourra suivre le rythme des augmentations des taux de résistance aux antimicrobiens (4). Cela reflète en partie le fait d'une innovation se produisant principalement dans les petites entreprises de biotechnologie et les laboratoires universitaires, et ces innovateurs n'ont souvent ni les ressources, ni l'expertise et/ou le savoir-faire nécessaires pour orienter les candidats vers l'évolution clinique.

Reconnaissant cette lacune en matière d'innovation, la stratégie nationale des États-Unis visant à combattre les

bactéries antibiorésistantes a été publiée en 2014 (5). BARDA et l'Institut National des Allergies et des Maladies Infectieuses (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID) ont été chargés d'établir un incubateur/accélérateur bio-pharmaceutique ayant pour rôle de promouvoir l'innovation dans la R-D de nouveaux médicaments antibactériens, de vaccins et de diagnostics afin de regonfler la filière antibactérienne. En réponse, BARDA a lancé l'Accélérateur Bio-pharmaceutique de Lutte contre les Bactéries Antibiorésistantes (Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator), ou CARB-X, en juillet 2016.

CARB-X représente un fonds mondial ayant pour but de promouvoir l'innovation dans le développement de médicaments antibactériens, de vaccins et de diagnostic (6). CARB-X est une collaboration entre le NIAID, BARDA et trois partenaires des sciences de la vie, dont le Wellcome Trust de Londres, le California Life Sciences Institute et MassBio. L'université de Boston est l'institution principale de CARB-X. BARDA contribue à hauteur de 250 millions de dollars US au cours des cinq années de l'accord, tandis que le Wellcome Trust fournit jusqu'à 155 millions de dollars US de financement supplémentaire pour élargir la portée et l'ampleur de l'impact de CARB-X. Le NIAID fournit quant à lui un accès aux ressources précliniques aux entreprises soutenues par CARB-X. Le but de CARB-X est d'identifier, sélectionner et gérer un portfolio diversifié de plus de vingt produits antibactériens de haute qualité avec pour objectif des premiers essais humains d'ici cinq ans. CARB-X est conçu pour être évolutif et cherchera à élargir sa portée et son impact grâce à l'ajout d'accélérateurs supplémentaires ainsi qu'à la formation de partenariats stratégiques avec d'autres organisations gouvernementales et non gouvernementales intéressées par les infections bactériennes résistantes aux antibiotiques.

Diagnostiques

Les diagnostics sont de plus en plus reconnus comme étant un élément essentiel dans la lutte contre les infections RAM en facilitant l'évaluation clinique et l'approbation réglementaire des antibactériens candidats et en assurant une utilisation appropriée, un Bon Usage et une conservation des antibiotiques existants. BARDA a soutenu un certain nombre de partenariats et d'initiatives différents liés au développement du diagnostic de la RAM. En septembre 2016, BARDA, en collaboration avec les National Institutes of Health, a annoncé une subvention de 20 millions de US\$ pour le développement d'outils de diagnostic de laboratoire innovants. Deux principaux ensembles d'outils de diagnostic sont convoités : ceux permettant la distinction entre infections virales et bactériennes, afin de réduire l'utilisation inutile d'antibiotiques, et ceux qui permettent d'identifier et de caractériser les bactéries résistantes aux

antibiotiques. L'attribution de la subvention est prévue pour la fin 2020.

BARDA soutient également les technologies de séquençage de nouvelle génération afin de détecter rapidement les pathogènes dans les échantillons cliniques. BARDA soutient la plate-forme Genalysis® de DNAe, qui permet le séquençage et l'identification d'organisme grâce à un système à base de micropuces scellées, directement à partir d'un échantillon de sang et ce, en quelques heures.

Directions futures

Au cours des sept dernières années, BARDA a établi un solide portfolio de partenariats public-privés et ainsi injecté un financement non dilutif dans les phases précliniques et cliniques de développement d'antibiotiques. BARDA reconnaît que pour relever le défi de la résistance aux antimicrobiens, il faudra étendre l'arsenal thérapeutique au-delà des petites molécules bactériostatiques et bactéricides. Les domaines d'investissement futur incluront probablement davantage d'approches non traditionnelles, telles que les anticorps monoclonaux, la modulation du microbiome, la thérapie par bacteriophages, etc. Les vaccins contre les pathogènes RAM seront également considérés comme devant être soutenus par BARDA, comme composants d'une stratégie durable et à long terme de combat contre la RAM.

BARDA fournit actuellement des fonds aux entreprises afin de soutenir les activités de R-D. Cette incitation « push » (de soutien) subventionne les coûts de R-D, augmentant ainsi le retour sur investissement pour le médicament antibactérien candidat. Plusieurs études ont conclu qu'une constellation d'incitations économiques est nécessaire pour stimuler le développement de médicaments antibactériens et promouvoir l'innovation dans ce domaine thérapeutique (7, 8). Une composante manquante est une incitation forte qui récompenserait le développement réussi d'un médicament antibactérien et fournirait un retour sur investissement prévisible. Une telle incitation pourrait être structurée de manière à promouvoir des objectifs de santé publique plus larges tels que le Bon Usage et la conservation. Les modèles économiques de découplage qui dissocient la rentabilité d'un antibiotique du volume vendu sont de plus en plus promus comme une option viable pour redéfinir le modèle économique de nouveaux antibiotiques afin de mieux s'aligner sur les objectifs de santé publique (9). L'expérience de BARDA, administrant à la fois des incitations directes et indirectes pour créer un marché viable dans le cadre des contre-mesures médicales face au bioterrorisme, nous positionne sur le plan organisationnel dans le but d'acquérir la capacité d'administrer un tel modèle d'incitation pour de nouveaux médicaments antibactériens. ■

Le Dr Chris Houchens, PhD, est le chef de la branche responsable du programme antibactérien de BARDA. Il gère un portefeuille diversifié de nouveaux produits thérapeutiques ciblant la résistance aux antimicrobiens, menace mondiale, tout en prenant des contacts auprès du milieu universitaire et de l'industrie afin d'identifier de nouvelles possibilités de partenariat public-privé pour élargir l'éventail de produits antimicrobiens de BARDA. Le Dr Houchens dirige de nombreuses équipes interdisciplinaires qui font progresser le développement, la fabrication, l'évaluation clinique et non clinique et l'approbation réglementaire de nouveaux médicaments contre les organismes multirésistants, les maladies infectieuses

émergentes et les menaces biologiques.

Le Dr Joe Larsen, PhD, est directeur adjoint de la Division des contre-mesures médicales CBRN au sein de BARDA. À ce titre, il supervise un fonds de 2,8 milliards de dollars pour le développement et l'achat de produits médicaux destinés à être utilisés dans les situations d'urgence de santé publique. Il est également le responsable BARDA pour ses travaux sur la lutte contre les bactéries résistantes aux antibiotiques et il a présidé des groupes de travail intergouvernementaux sur la R-D et les incitations économiques pour la mise au point de médicaments antibactériens.

Références bibliographiques

- White House. 2004. President Bush signs Project Bioshield Act of 2004. <http://georgewbush-whitehouse.archives.gov/news/releases/2004/07/20040721-2.html> Retrieved on Jan 6 2017.
- United States Congress 2006. The Pandemic All Hazards Preparedness Act of 2006. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-109publ417/pdf/PLAW-109publ417.pdf> Accessed 28 Nov 2016.
- Renwick MJ, Simpkin V, Mossialos E. Targeting innovation in antibiotic drug discovery and development: the need for a One Health-One Europe-One World Framework. Minister of Health the Netherlands. 2016. <http://www.lse.ac.uk/LSEHealthAndSocialCare/pdf/Antibiotics-book-web.pdf> Accessed 15 Sept 2016.
- Pew Charitable Trusts. Antibiotics currently in clinical development. 2016. <http://www.pewtrusts.org/~media/assets/2016/05/antibiotics-currently-in-clinical-development.pdf> Accessed 28 Nov 2016.
- The White House. National Strategy for Combating Antibiotic Resistant Bacteria. 2014. https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/carb_national_strategy.pdf 2014. Accessed 28 Nov 2016.
- Outterson K, Rex JH, Jinks T, Jackson P, Hallinan J, Karp S, Hung D, Franceschi F, Merkeley T, Houchens C, Dixon DM, Kurilla M, Aurigemma R, Larsen J. Accelerating global innovation to address antibacterial resistance: introducing CARB-X. *Nature Rev Drug Discovery*. 2016;15:589-590.
- Renwick MJ, Brogan DM, Mossialos E. A systemic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. *Journal of Antibiotics*. 2015;69:73-88.
- Sciaretta K, Rottingen JA, Opalska A, Larsen J. Economic incentives for antibacterial drug development: literature review and considerations by the Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63:1470-1474.
- Rex JH, Outterson K. Antibiotic reimbursement in a model delinked from sales: a benchmark-based worldwide approach. *Lancet Infectious Disease*. 2016;16:500-505.
- Andersson MI and MacGowan AP. Development of the quinolones. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003; 51, Suppl. S1, 1-11